



Rec'd PCIT/PTO

14 MAR 2005

REC'D 28 NOV 2003

WIPO

PCT

#2

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 16 SEP. 2003

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété Industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 1Y / 260999

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

13 SEPT 2002

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0211389

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

13 SEP. 2002

PAR L'INPI

Vos références pour ce dossier

(facultatif)

IFB 02 CB INR OBES

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

GROSSET-FOURNIER & DEMACHY
20, rue de Maubeuge
F-75009 Paris

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

*Demande de brevet initiale
ou demande de certificat d'utilité initiale*

N°

Date / /

N°

Date / /

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date / /

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

UTILISATION DE PRE-BIOTIQUES POUR LA PREVENTION DE L'INSTALLATION DU DIABETE DE TYPE II

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date / /

N°

Pays ou organisation

Date / /

N°

Pays ou organisation

Date / /

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR

☐ S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Nom ou dénomination sociale

INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Adresse

Rue

147, rue de l'Université

Code postal et ville

F-75338

PARIS CEDEX 07

Pays

FRANCE

Nationalité

FRANCAISE

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2



Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE 13 SEPT 2002

LIEU 75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0211389

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 260899

Vos références pour ce dossier : (facultatif)		IFB 02 CB INR OBES	
6 MANDATAIRE			
Nom		DEMACHY	
Prénom		Charles	
Cabinet ou Société		GROSSET-FOURNIER & DEMACHY	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	20, rue de Maubeuge	
	Code postal et ville	75009 PARIS	
N° de téléphone (facultatif)		01.42.81.09.58	
N° de télécopie (facultatif)		01.42.81.08.71	
Adresse électronique (facultatif)			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
Charles DEMACHY Mandataire 422.5/PP.170		MME BLANCANEUX	

UTILISATION DE PRE-BIOTIQUES POUR LA PREVENTION DE L'INSTALLATION DU DIABETE DE TYPE II

5

La présente invention a pour objet l'utilisation de pré-biotiques afin de prévenir l'installation du diabète de type II.

10

Les pré-biotiques sont des composés alimentaires non-digestibles dégradés par les micro-organismes de la flore intestinale et dont la dégradation est responsable d'effets bénéfiques pour la santé de l'hôte. Les effets bénéfiques sur la santé sont dus à une stimulation sélective de la croissance et/ou de l'activité biologique de certains micro-organismes de la flore intestinale, notamment les bifidobactéries et les bactéries lactiques de la flore colique.

15

Les effets des pré-biotiques sont principalement dus à la stimulation de la croissance des bifidobactéries (effet bifidogène). La stimulation de cette croissance permet d'abaisser le pH du colon, d'augmenter la production d'acides gras à chaîne courte, notamment le butyrate et le propionate, d'empêcher l'installation de micro-organismes pathogènes (effet barrière), d'augmenter la métabolisation de composés aminés potentiellement cancérogènes et la production de vitamine B.

20

L'utilisation des pré-biotiques permet également de stimuler le système immunitaire grâce à la production d'acide lipothéichoïques par les bactéries, l'interaction de ces bactéries avec les plaques de Peyer et la stimulation de la circulation lymphocytaire périphérique.

25

Les pré-biotiques favorisent également l'absorption digestive de minéraux, en particulier le calcium et le magnésium, ce qui permet d'envisager leur application potentielle dans le cadre du traitement de l'ostéoporose.

30

En l'état actuel les seuls pré-biotiques clairement définis sont des sucres classés parmi les fibres alimentaires : les oligosaccharides (également appelés oligosides) non digestibles.

Les oligosaccharides sont des polymères d'oses de faible degré de polymérisation. Le nombre d'unité osidique est typiquement de 2 à 12 unités avec une moyenne à environ 3-5 unités. Les oses entrant dans la formation des oligosaccharides sont variés, on trouve notamment des hexoses comme le glucose, le galactose, et le fructose, mais également des pentoses comme le xylose.

Les oligosaccharides peuvent être constitué d'un seul type d'oses (homo-oligosides) ou d'un mélange (hétéro-oligosides). Les types de liaisons entre les unités osidiques sont multiples : $\alpha(1\rightarrow2)$, $\alpha(1\rightarrow4)$, $\alpha(1\rightarrow6)$, $\beta(1\rightarrow4)$, $\beta(2\rightarrow1)$.

Les oligosaccharides peuvent être issus : de la dégradation de polymères naturels tels que l'amidon ou l'inuline, d'extractions directes à partir de substances naturelles, comme le soja, ou de synthèses chimiques ou enzymatiques.

Les gluco-oligosaccharides (gluco-oligosides) constituent une classe importante d'oligosaccharides. Il s'agit de l'ensemble des oligosaccharides constitués de l'enchaînement de glucoses suivant la formule générale $(O-\alpha-D\text{-gucopyranosyl})_n$ ou n est un nombre entier de 2 à 10. Il est possible de différencier :

- les malto-oligosaccharides issus de l'hydrolyse de l'amidon et répondant à la formule générale : $[O-\alpha-D\text{-gucopyranosyl-(1}\rightarrow4)]_n$ où n vaut de 2 à 10,

- les isomalto-oligosaccharides également issus de la transformation enzymatique d'hydrolysats d'amidon et répondant à la formule générale $[O-\alpha-D\text{-gucopyranosyl-(1}\rightarrow6)]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10,

- les oligodextranes comportant des résidus glucose reliés par des liaisons de type $\alpha(1\rightarrow6)$ et comportant au moins une liaison de type $\alpha(1\rightarrow2)$. Ce type de polymère est obtenu par synthèse enzymatique, en particulier à partir de maltose et de saccharose en présence d'une glucosyltransférase. La formule générale de ce type de composé est $[Glu\ \alpha(1\rightarrow2)] [Glu\ \alpha(1\rightarrow6)]_n [Glu\ \alpha(1\rightarrow4)]Glu$ ou n est un nombre entier de 1 à 10 et la position de la liaison $\alpha(1\rightarrow2)$ se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne. La présence de cette liaison $\alpha(1\rightarrow2)$ confère des propriétés particulières à cet oligosaccharide ; en effet le système digestif humain ne possède pas l'équipement enzymatique nécessaire à l'hydrolyse de ce type de liaison. La stabilité des oligodextranes possédant ce type de liaison leur permet donc aisément de transiter, sans être digérés, jusqu'au gros intestin où ils peuvent servir de substrat spécifique à la flore microbienne colique. Ces polymères possèdent donc des caractéristiques les rattachant aux prébiotiques.

A titre d'illustration, des GOS sont plus particulièrement décrits dans la demande de brevet européen déposée le 2 août 1989, et publiée sous le numéro 0 325 872.

Quelques études sur les interactions des oligosaccharides avec le métabolisme glucidique ont été réalisées chez le diabétique non-insulino-dépendant et chez le sujet sain, et ont mis en évidence un possible impact sur la glycorégulation. Cependant,

l'effet des oligosaccharides prébiotiques sur les troubles du métabolisme glucidique et leur installation chez le sujet présentant une surcharge pondérale ou obèse ne sont pas connus.

5 Le diabète de type II associé à une obésité, diabète sucré non-insulino-dépendant, constitue un problème de santé publique croissant dans les pays industrialisés, en grande partie à cause de la prévalence accrue de l'obésité elle-même due à une alimentation trop riche.

10 La présente invention découle de la mise en évidence par les Inventeurs du fait que des souris soumises à un régime alimentaire hyper-lipidique et ayant reçu l'administration de pré-biotiques ne présentent pas le phénomène de résistance à l'insuline que l'on détecte pour le groupe de souris témoins non traitées aux pré-biotiques, et donc que ces souris traitées aux pré-biotiques se comportent comme des individus sains et ne développent pas de diabète de type II, à la différence du groupe non traité.

15 Ainsi l'invention a principalement pour but de fournir des aliments, alicaments, nutraceutiques, ou médicaments, destinés à la prévention de l'installation du diabète de type II chez les sujets à risque.

20 A ce titre, la présente invention a pour objet l'utilisation de pré-biotiques pour la préparation de compositions alimentaires ou pharmaceutiques destinées à la prévention de l'apparition d'un diabète de type II chez les sujets présentant une prédisposition à développer ce type de diabète, à savoir chez les sujets présentant des signes cliniques prédictifs de ce diabète, tels qu'une diminution de la tolérance au glucose, ou de la sensibilité à l'insuline, notamment chez les sujets présentant une prédisposition héréditaire à développer ce type de diabète, ou liée à leurs habitudes alimentaires, lesdits sujets étant atteints d'obésité, ou susceptibles de développer une obésité.

25 Par prébiotique on désigne des composés alimentaires non-digestibles dont l'effet bénéfique sur la santé est dû à une stimulation sélective de la croissance et/ou de l'activité biologique de certaine(s) bactérie(s) de la flore intestinale.

30 L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée, d'un ou plusieurs pré-biotiques choisis parmi les compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

Avantageusement, les oses des compositions oligosaccharidiques susmentionnées sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation susmentionnée de pré-biotiques choisis parmi :

- les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}][O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]O-D\text{-glucopyranose}$ où n est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison $\alpha(1\rightarrow2)$ se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10,

- les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-[O-\beta-D\text{-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_n$ ou $[O-\beta-D\text{-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_m$ où n est un nombre entier de 2 à 9, et m est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-[O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 5,

- les xylo-oligosaccharides de formule générale $[O-\beta\text{-xylofuranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 9,

- les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule $O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$ et le stachyose de formule $[O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_2-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$,

- le lactulose de formule $O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-O-\beta-D\text{-fructofuranose}$,

- le lactosaccharose de formule $O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$.

L'invention a de préférence pour objet l'utilisation susmentionnée de pré-biotiques choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS) tels que définis ci-dessus, et plus

particulièrement des GOS décrits dans la demande de brevet européen déposée le 2 août 1989, et publiée sous le numéro 0 325 872.

A ce titre, l'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée de la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,
- glucose : moins de 4%,
- disaccharides (maltose, leucrose, sacharose) : de 9 à 11%,
- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,
- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,
- GOS* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,
- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,
- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

chaque GOS comportant une liaison glycosidique $\alpha(1 \rightarrow 2)$ se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté le GOS* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

L'invention concerne également l'utilisation susmentionnée de pré-biotiques tels que définis ci-dessus, à raison d'environ 10 à 30 g/jour, jusqu'à environ 100 g/jour dans le cas de l'utilisation de GOS.

L'invention a également pour objet les compositions alimentaires, additifs nutritionnels, alicaments, ou nutraceutiques, comprenant un ou plusieurs pré-biotiques, et destinés à l'alimentation des sujets atteints d'obésité, ou susceptibles de développer une obésité, et présentant une prédisposition à développer ce type de diabète, à savoir chez les sujets présentant des signes cliniques prédictifs de ce diabète, tels qu'une diminution de la tolérance au glucose, ou de la sensibilité à l'insuline, notamment chez les sujets présentant une prédisposition héréditaire à développer ce type de diabète, ou liée à leurs habitudes alimentaires, dans le cadre de la prévention de l'apparition d'un diabète de type II chez ces sujets.

A ce titre, l'invention concerne plus particulièrement les compositions alimentaires, additifs nutritionnels, alicaments ou nutraceutiques, susmentionnés, comprenant un ou plusieurs pré-biotiques choisis parmi les compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

L'invention concerne plus particulièrement toute composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que les oses des compositions oligosaccharidiques sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

L'invention a également pour objet toute composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que les pré-biotiques sont choisis parmi :

- les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}][O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]O-D\text{-glucopyranose}$ où n est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison $\alpha(1\rightarrow2)$ se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10,

- les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-[O-\beta-D\text{-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_n$ ou $[O-\beta-D\text{-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_m$ où n est un nombre entier de 2 à 9, et m est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-[O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 5,

- les xylo-oligosaccharides de formule générale $[O-\beta\text{-xylofuranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 9,

- les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule $O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$ et le stachyose de formule $[O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_2-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$,

- le lactulose de formule $O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-O-\beta-D\text{-fructofuranose}$,

- le lactosaccharose de formule $O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$.

Des compositions alimentaires, additifs nutritionnels, alicaments ou nutraceutiques, tels que définis ci-dessus, et préférés dans le cadre de la présente invention, sont caractérisés en ce que les pré-biotiques sont choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS) susmentionnés.

A ce titre, l'invention a plus particulièrement pour objet la composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) est la suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,
- glucose : moins de 4%,
- disaccharides (maltose, leucrose, sacharose) : de 9 à 11%,
- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,
- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,
- GOS* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,
- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,
- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

chaque GOS comportant une liaison glycosidique $\alpha(1 \rightarrow 2)$ se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté le GOS* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

L'invention concerne également toute composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs pré-biotiques en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne plus particulièrement toute composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs pré-biotiques choisis parmi les compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

L'invention a plus particulièrement pour objet toute composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que les oses des compositions oligosaccharidiques sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

L'invention concerne plus particulièrement encore, toute composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que les pré-biotiques sont choisis parmi :

- les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}][O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]O-D\text{-glucopyranose}$ où n est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison $\alpha(1\rightarrow2)$ se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10,

- les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-[O-\beta-D\text{-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_n$ ou $[O-\beta-D\text{-fructofuranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}]_m$ où n est un nombre entier de 2 à 9, et m est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-[O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 5,

- les xylo-oligosaccharides de formule générale $[O-\beta\text{-xylofuranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 9,

- les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule $O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$ et le stachyose de formule $[O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_2-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$,

- le lactulose de formule $O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-O-\beta-D\text{-fructofuranose}$,

- le lactosaccharose de formule $O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}-O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}-O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$.

L'invention a plus particulièrement pour objet toute composition pharmaceutique tels que définie ci-dessus, caractérisée en ce que les pré-biotiques sont choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS) susmentionnés.

A ce titre, l'invention concerne plus particulièrement toute composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) est la suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,

- glucose : moins de 4%,

- disaccharides (maltose, leucrose, sacharose) : de 9 à 11%,
- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,
- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,
- GOS* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,
- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,
- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

chaque GOS comportant une liaison glycosidique $\alpha(1 \rightarrow 2)$ se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté le GOS* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

Avantageusement les compositions pharmaceutiques susmentionnées se présentent sous une forme administrable par voie orale.

De préférence, les compositions pharmaceutiques susmentionnées sont destinées à être administrées à raison d'environ 10 à 30 g/jour, jusqu'à environ 100 g/jour dans le cas de l'utilisation de GOS.

L'invention sera davantage illustrée à l'aide de la description détaillée qui suit de la prévention de l'installation d'un diabète de type II chez des souris soumises à un régime hyper-lipidique et traitées par des pré-biotiques tels que définis ci-dessus.

I. Protocole

1. Installation de l'obésité

12 souris femelles C57B6 âgées de 8 semaines ont été soumises à un régime hyper-lipidique durant 20 semaines.

La ration alimentaire comprenait (en %) :

Amidon de maïs :	20
Saindoux :	20
Caséine :	20
Maltodextrine :	2
Saccharose :	22
Cellulose :	5
Vitamines :	1
CM205b :	7
Huile de soja :	3

2. Traitement aux gluco-oligosaccharides

Les souris ont été séparées en 4 groupes de 3 souris comprenant 2 groupes de souris traitées et 2 groupes de souris témoins.

Durant toute la durée du régime hyper-lipidique les souris traitées ont reçu dans leur eau de boisson 1,5 g/kg/j d'une composition de gluco-oligosaccharides, soit 45 mg/j/souris, ce qui correspond à l'ajout de 1g de produit par semaine et par cage dans 100 mL d'eau.

La prise hydrique et la prise alimentaire ont été vérifiées et la prise de poids a fait l'objet d'une mesure hebdomadaire.

La composition de gluco-oligosaccharide (BioEurope-Solabia) fournie est la suivante (teneur en % de matière sèche) :

Sucre	Teneur en matière sèche (en %)
fructose	moins de 1
glucose	moins de 4
disaccharides (maltose, leucrose, saccharose)	de 9 à 11
trisaccharides (panose, maltotriose)	9 à 11
GOS (d.p. 4)	5 à 7
GOS* (d.p. 4)	8 à 10
GOS (d.p. 5)	18 à 22
GOS (d.p. >5)	36 à 44

Les GOS utilisés correspondent à la formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}-(1\rightarrow2)]_m[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}-(1\rightarrow6)]_n$ et comportent une liaison glycosidique $\alpha(1\rightarrow2)$ se situant soit à l'extrémité non réductrice, soit se situant en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, excepté le GOS* (marqué par un astérisque) qui n'en contient pas du tout.

3. Mesures à 20 semaines

Au terme des 20 semaines diverses mesures ont été réalisées :

- les urines ont été recueillies sur 24h afin de mesurer la glycosurie à l'aide d'un appareil *diaburtest 5000* (Roche)

- la glycémie à jeun a été mesurée à l'aide d'un appareil *Glucotrend plus* (Roche)

- les souris ont été soumises à un test de tolérance au glucose : injection intra-péritonéale de glucose à raison de 1 g/kg et suivi de la glycémie sur 120 min. à l'aide d'un appareil *Glucotrend plus* (Roche) (voir figure 1).

- après sacrifice des souris les principaux tissus impliqués dans la glycorégulation (sang, foie, tissu adipeux, muscle, rein) ont été prélevés.

II. Résultats

Les contrôles réalisés montrent que la surcharge pondérale des animaux témoins et traités sont semblables et les dépôts graisseux équivalents. De plus la glycosurie et la glycémie a jeun sont normales, ce qui indique que l'installation du diabète lié à l'obésité n'est pas réalisée.

Le test de tolérance au glucose (figure 1) indique en revanche que les souris témoins présentent une résistance au glucose alors que ce phénomène est significativement corrigé chez les souris traitées.

L'intolérance au glucose est considérée comme un des premiers symptômes de l'installation du diabète de type II. Il apparaît donc que le traitement aux glucosaccharides est suffisant pour éviter l'installation de ce diabète dans un modèle murin d'obésité.

Légende de la figure 1 :

Le graphe de la figure 1 représente l'évolution de la glycémie (en ordonnée, g/l), en fonction du temps (en abscisse, min.), suite à l'injection intra-péritonéale de glucose (1 g/kg).

Les valeurs moyennes de la glycémie des 6 souris témoins sont représentées par des carrés blancs, les valeurs correspondant aux 6 souris traitées sont représentées par des cercles noirs.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de pré-biotiques pour la préparation de compositions alimentaires ou pharmaceutiques destinées à la prévention de l'apparition d'un diabète de type II chez les sujets présentant une prédisposition à développer ce type de diabète, à savoir chez les sujets présentant des signes cliniques prédictifs de ce diabète, tels qu'une diminution de la tolérance au glucose, ou de la sensibilité à l'insuline, notamment chez les sujets présentant une prédisposition héréditaire à développer ce type de diabète, ou liée à leurs habitudes alimentaires, lesdits sujets étant atteints d'obésité, ou susceptibles de développer une obésité.

2. Utilisation selon la revendication 1, d'un ou plusieurs pré-biotiques choisis parmi les compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que les oses des compositions oligosaccharidiques sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les pré-biotiques sont choisis parmi :

- les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}][O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]O-D\text{-glucopyranose}$ où n est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison $\alpha(1\rightarrow2)$ se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10,

- les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-}(1\rightarrow2)\text{-}[O-\beta-D\text{-fructofuranosyl-}(1\rightarrow2)]_n$ ou $[O-\beta-D\text{-fructofuranosyl-}(1\rightarrow2)]_m$ où n est un nombre entier de 2 à 9, et m est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-}(1\rightarrow4)\text{-}[O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-}(1\rightarrow6)]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 5,

- les xylo-oligosaccharides de formule générale $[O-\beta\text{-xylofuranosyl-}(1\rightarrow4)]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 9,

- les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule $O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-}(1\rightarrow6)\text{-}O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-}(1\rightarrow2)\text{-}O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$ et le stachyose de formule $[O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-}(1\rightarrow6)]_2\text{-}O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-}(1\rightarrow2)\text{-}O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$,

- le lactulose de formule $O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-}(1\rightarrow4)\text{-}O-\beta-D\text{-fructofuranose}$,

- le lactosaccharose de formule $O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-}(1\rightarrow4)\text{-}O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-}(1\rightarrow2)\text{-}O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$.

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS).

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) est la suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,
- glucose : moins de 4%,
- disaccharides (maltose, leucrose, saccharose) : de 9 à 11%,
- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,
- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,
- GOS* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,
- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,
- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

chaque GOS comportant une liaison glycosidique $\alpha(1\rightarrow2)$ à son extrémité non-réductrice ou portée par l'avant dernier glucose, excepté le GOS* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

7. Utilisation de pré-biotiques selon l'une des revendications 1 à 6, à raison d'environ 10 à 30 g/jour, jusqu'à environ 100 g/jour dans le cas de l'utilisation de GOS.

5 8. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament, ou nutraceutique, comprenant un ou plusieurs pré-biotiques, et destiné à l'alimentation des sujets atteints d'obésité, ou susceptibles de développer une obésité, et présentant une prédisposition à développer ce type de diabète, à savoir chez les sujets présentant des signes cliniques prédictifs de ce diabète, tels qu'une diminution de la tolérance au glucose, ou de la sensibilité à l'insuline, notamment chez les sujets présentant une prédisposition
10 héréditaire à développer ce type de diabète, ou liée à leurs habitudes alimentaires, dans le cadre de la prévention de l'apparition d'un diabète de type II chez ces sujets.

15 9. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, selon la revendication 8, comprenant un ou plusieurs pré-biotiques choisis parmi les compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

20 10. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce que les oses des compositions oligosaccharidiques sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

25 11. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, selon l'une des revendications 8 à 10, caractérisée en ce que les pré-biotiques sont choisis parmi :

- les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{2)}][O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{6)}]_n[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow\text{4)}]O-D\text{-glucopyranose}$ où n est un
30 nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison $\alpha(1\rightarrow2)$ se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-}$

glucopyranosyl-(1→4)]_n où n est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-oligosaccharides de formule générale [O-α-D-glucopyranosyl-(1→6)]_n où n est un nombre entier de 2 à 10,

- les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-[O-β-D-fructofuranosyl-(1→2)]_n ou [O-β-D-fructofuranosyl-(1→2)]_m où n est un nombre entier de 2 à 9, et m est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale O-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-[O-β-D-galactopyranosyl-(1→6)]_n où n est un nombre entier de 2 à 5,

- les xylo-oligosaccharides de formule générale [O-β-xylofuranosyl-(1→4)]_n où n est un nombre entier de 2 à 9,

- les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule O-α-D-galactopyranosyl-(1→6)-O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-β-D-fructofuranoside et le stachyose de formule [O-α-D-galactopyranosyl-(1→6)]₂-O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-β-D-fructofuranoside,

- le lactulose de formule O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-O-β-D-fructofuranose,

- le lactosaccharose de formule O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-O-α-D-glucopyranosyl-(1→2)-O-β-D-fructofuranoside.

12. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, selon l'une des revendications 8 à 11, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS).

13. Composition alimentaire, additif nutritionnel, alicament ou nutraceutique, selon l'une des revendications 8 à 12, caractérisée en ce que la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) est la suivante (teneur en matière sèche) :

- fructose : moins de 1%,
- glucose : moins de 4%,
- disaccharides (maltose, leucrose, sacharose) : de 9 à 11%,
- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,
- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,
- GOS* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,
- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,
- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

chaque GOS comportant une liaison glycosidique $\alpha(1\rightarrow2)$ à son extrémité non-réductrice ou portée par l'avant dernier glucose, excepté le GOS* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

5 14. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs pré-biotiques en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

10 15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs pré-biotiques choisis parmi les compositions d'oligosaccharides non digestibles comprenant des enchaînements d'oses identiques ou différents, et dont le degré de polymérisation varie entre 2 et 10, et de préférence entre 3 et 8.

15 16. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 ou 15, caractérisée en ce que les oses des compositions oligosaccharidiques sont choisis parmi le glucose, le fructose, le galactose, le xylose, le mannose, le rhamnose et le fucose.

20 17. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 à 16, caractérisée en ce que les pré-biotiques sont choisis parmi :

- les gluco-oligosaccharides (GOS), à savoir des polymères de glucose de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl}]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, et de préférence de 3 à 8, tels que les polymères de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow2)] [O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow6)]_n [O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow4)] O-D\text{-glucopyranose}$ où n est un nombre entier de 1 à 10, et la position de la liaison $\alpha(1\rightarrow2)$ se situe soit à l'extrémité non réductrice, soit se situe en ramification sur l'avant dernier glucose de la chaîne, ou les polymères de type malto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow4)]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10, ou les isomalto-oligosaccharides de formule générale $[O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow6)]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 10,

30 - les fructo-oligosaccharides (FOS) de formule générale $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-(1}\rightarrow2)-[O-\beta-D\text{-fructofuranosyl-(1}\rightarrow2)]_n$ ou $[O-\beta-D\text{-fructofuranosyl-(1}\rightarrow2)]_m$ où n est un nombre entier de 2 à 9, et m est un nombre entier de 1 à 9,

- les galacto-oligosaccharides de formule générale $O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-}(1\rightarrow4)\text{-}[O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-}(1\rightarrow6)]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 5,

- les xylo-oligosaccharides de formule générale $[O-\beta\text{-xylofuranosyl-}(1\rightarrow4)]_n$ où n est un nombre entier de 2 à 9,

5 - les oligosaccharides de soja tels que le raffinose de formule $O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-}(1\rightarrow6)\text{-}O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-}(1\rightarrow2)\text{-}O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$ et le stachyose de formule $[O-\alpha-D\text{-galactopyranosyl-}(1\rightarrow6)]_2\text{-}O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-}(1\rightarrow2)\text{-}O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$,

- le lactulose de formule $O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-}(1\rightarrow4)\text{-}O-\beta-D\text{-fructofuranose}$,

10 - le lactosaccharose de formule $O-\beta-D\text{-galactopyranosyl-}(1\rightarrow4)\text{-}O-\alpha-D\text{-glucopyranosyl-}(1\rightarrow2)\text{-}O-\beta-D\text{-fructofuranoside}$.

15 18. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 à 19, caractérisée en ce que les pré-biotiques sont choisis parmi les gluco-oligosaccharides (GOS).

20 19. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 à 18, caractérisée en ce que la composition de gluco-oligosaccharides (GOS) est la suivante (teneur en matière sèche) :

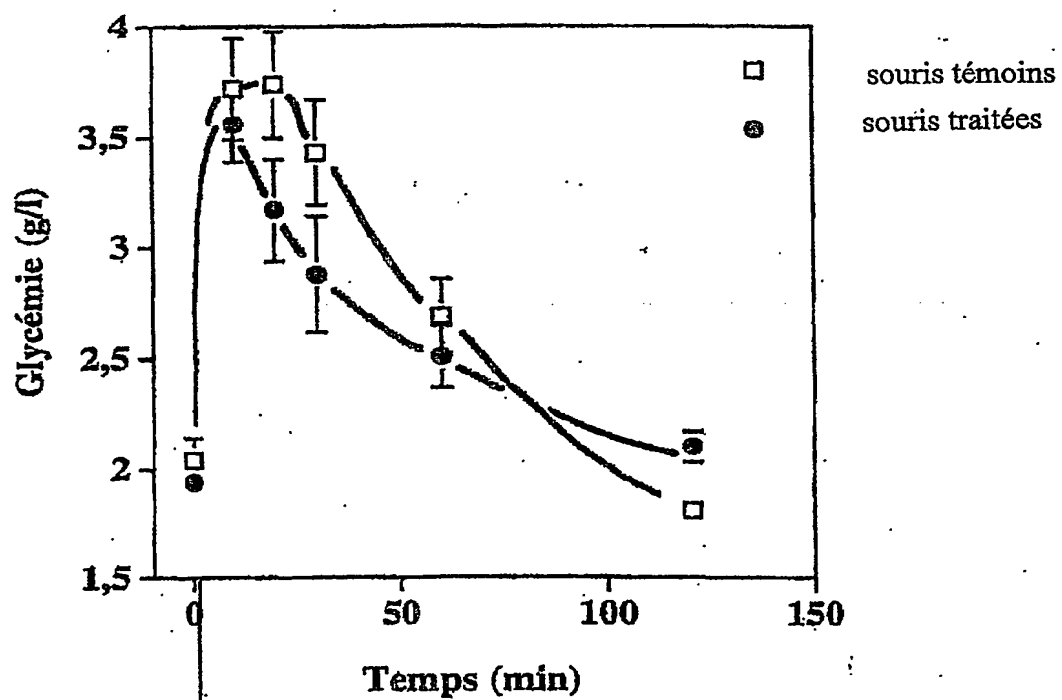
- fructose : moins de 1%,
- glucose : moins de 4%,
- disaccharides (maltose, leucrose, sacharose) : de 9 à 11%,
- trisaccharides (panose, maltotriose) : de 9 à 11%,
- GOS de degré de polymérisation 4 : de 5 à 7%,
- 25 - GOS* de degré de polymérisation 4 : de 8 à 10%,
- GOS de degré de polymérisation 5 : de 18 à 22%,
- GOS de degré de polymérisation supérieur à 5 : de 36 à 44%,

30 chaque GOS comportant une liaison glycosidique $\alpha(1\rightarrow2)$ à son extrémité non-réductrice ou portée par l'avant dernier glucose, excepté le GOS* marqué par un astérisque qui n'en contient pas.

20. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 à 19, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme administrable par voie orale.

21. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 14 à 20, caractérisée en ce qu'elle est administrée à raison d'environ 10 à 30 g/jour, jusqu'à environ 100 g/jour dans le cas de l'utilisation de GOS.

Figure 1



injection intra-péritonéale de glucose